




HETEROCYCLIC COMPOUND**Publication number:** JP2000026409**Publication date:** 2000-01-25**Inventor:** BANKS BERNARD JOSEPH; CHUBB NATHAN
ANTHONY LOGAN**Applicant:** PFIZER**Classification:**

- International: A01N43/36; A01N43/38; A01N43/647; A01N43/653;
A61K31/00; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/404;
A61K31/41; A61K31/4192; A61K31/4196; A61P33/00;
C07D207/32; C07D207/416; C07D209/10; C07D249/06;
C07D249/08; C07D413/04; A01N43/34; A01N43/64;
A61K31/00; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/41;
A61K31/4192; A61K31/4196; A61P33/00; C07D207/00;
C07D209/00; C07D249/00; C07D413/00; (IPC1-7):
C07D207/32; A61K31/00; A61K31/40; A61K31/41;
C07D209/10; C07D249/06; C07D249/08; C07D413/04

- European: A01N43/36; A01N43/38; A01N43/647; A01N43/653;
C07D207/40D; C07D209/10; C07D249/06;
C07D249/08C2D; C07D413/04

Application number: JP19990133772 19990514**Priority number(s):** GB19980010354 19980514**Also published as:**

 EP0957094 (A1)
 US6083965 (A1)
 CA2272014 (A1)

Report a data error here

Abstract of JP2000026409

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new heterocyclic compound substituted with an N-aryl/heteroaryl group, having parasite-exterminating activity and useful for the treatment of parasitic infection diseases. **SOLUTION:** The objective compound is expressed by formula I [A is N or the like; B is N or the like; R1 is a group of formula II or the like; R7 is H or the like; R8 and R9 are each H or the like; R10 and R11 are each H or the like; E is N or the like; X is N or the like; R3 is a halogen; R4 is a (halogen-substituted) 1-4C alkyl or the like; at least one of A and E is N when B is N and at least one of A and B is N when E is N], preferably 4-(2,2-dibromocyclopropyl)-2-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-1,2,3-triazole, etc. The compound of formula I can be produced e.g. from a compound of formula III, etc., [e.g. 1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-ethenyl-1,2,3-triazole] optionally by a carbene-transfer or insertion reaction of R8R9C or R10R11C group.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-26409

(P2000-26409A)

(43) 公開日 平成12年1月25日 (2000.1.25)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 207/32		C 0 7 D 207/32	
A 6 1 K 31/00	6 3 3	A 6 1 K 31/00	6 3 3
31/40		31/40	
	6 0 7		6 0 7
31/41	6 0 1	31/41	6 0 1

審査請求 未請求 請求項の数21 OL (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-133772

(22) 出願日 平成11年5月14日 (1999.5.14)

(31) 優先権主張番号 9 8 1 0 3 5 4 . 2

(32) 優先日 平成10年5月14日 (1998.5.14)

(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 593141953

ファイザー・インク

アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニューヨーク・イースト・42nd・ストリート・235

(72) 発明者 バーナード・ジョセフ・パンクス

イギリス国ケント シーティー13・9 エヌ ジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, セントラル・リサーチ, ファイザー・リミテッド

(74) 代理人 100089705

弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

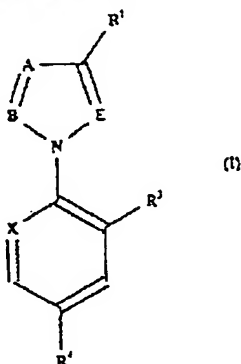
(54) 【発明の名称】 複素環

(57) 【要約】 (修正有)

ゾールになる。

【課題】 寄生虫撲滅特性を有する窒素含有複素環物質、特にN-アリアル/ヘテロアリアル置換の複素環物質を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I)



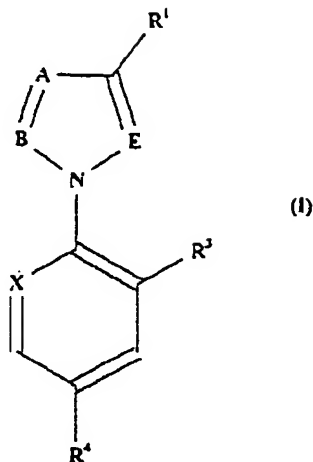
で表される化合物。上記の化合物は駆虫剤として有効である。化合物の具体的一例を示すと、4-(2,2-ジプロモシクロプロピル)-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3-トリア

1

【特許請求の範囲】

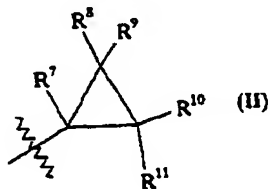
【請求項 1】 式 (I)

【化 1】



の化合物であり、式中AはNまたはCR⁵であり、BはNまたはCR⁶であり、その際のR⁵及びR⁶は、それぞれが独立して、H、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル、C 20 N及びハロより選ばれるか、またはA及びBがそれぞれCR⁵及びCR⁶である場合、それらは一緒になって縮合したベンゾまたはピリジノ環を形成していてもよく、その縮合環は、1または2個のハロ置換基で置換されていてもよく、及び、ピリジノ縮合環が存在する場合、そのピリジノ環の窒素上にはオキシド置換基があってもよく、R¹は、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル及びイソオキサゾール-5-イルより選ばれた五員環のヘテロアリール基であり、それらは個々に、ハロ、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル、及び（1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル）S（O）_nより独立して選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよく、または、R¹は、式 (II)

【化 2】



の基であり、その際のR¹は、H、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル、または、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルコキシであり、R⁵及びR⁶は、それぞれが独立して、H、クロロ、フルオロ、プロモ及び、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキルより選ばれるか、または、それらが結合している炭素原子と一緒にした場合、C₃₋₆

2

シクロアルキル基を形成しており、

R¹⁰及びR¹¹は、それぞれが独立して、H、クロロ、フルオロ、プロモ及び、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキルより選ばれるか、または、R⁵及びR⁶が一緒になってシクロアルキル基部分を形成していない場合、R¹⁰及びR¹¹は、それらが結合している炭素原子と一緒にになってC₃₋₇ シクロアルキル基を形成しており、

EはNまたはCR²であり、

10 その際のR²は、H、NH₂、ハロ、NHCH₂（C₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよいフェニル）、CO₂（1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル）またはS（O）_n（1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル）であり、

XはNまたはCR¹²であり、その際のR¹²はハロであり、R³はハロであり、

R⁴は、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルコキシ、S（O）_n（1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル）、ハロまたはSF_nであり、及びnは0、1または2であり、

但し、(i) BがNの場合、A及び/またはEもNであり、(ii) EがNの場合、A及び/またはBもNである化合物、医薬、農業または獣医学的に使用可能なそれらの塩、または、そのような化合物または塩の溶媒和物。

【請求項 2】 “ABNEC” 環部分が、ピロール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、イミダゾール-1-イルまたはインドール-1-イルである、請求項 1 に記載の化合物、塩または溶媒和物。

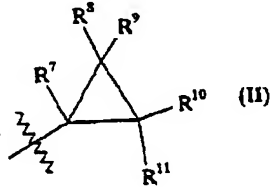
【請求項 3】 AがCR⁵であり、及びR⁵がH、CN、CH₃またはCF₃である、または、BがCR⁶の場合、それが結合している炭素原子及びCR⁶と一緒にって、ベンゾまたはピリジノ環を成している（そのベンゾまたはピリジノ環は、1または2個のフルオロ基で置換されていてもよく、及びピリジノ環が存在する場合には、そのピリジノ環の窒素上がオキシドで置換されていてもよい）、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

【請求項 4】 BがCR⁶であり、及びR⁶がH、ハロ、CH₃またはCF₃である、または、AがCR⁵の場合、それが結合している炭素原子及びCR⁵と一緒にって、ベンゾまたはピリジノ環を成している（そのベンゾまたはピリジノ環は、1または2個のフルオロ基で置換されていてもよく、及びピリジノ環が存在する場合には、そのピリジノ環の窒素上がオキシドで置換されていてもよい）、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

50 【請求項 5】 R¹が、フラン-2-イル、フラン-3

ーイル、チエン-2-イル、チエン-3-イルまたはイソオキサゾール-5-イル基である（それらは個々に、フルオロ、クロロ、プロモ、 CF_3 及び CH_3 より独立して選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよい）、または、 R^1 が式(II)

【化3】



の基であり、式中 R^1 は H 、 CH_3 または CF_3 であり、 R^8 及び R^9 は、それぞれが独立して、 H 、クロロ、フルオロまたはプロモより選ばれ、及び R^{10} 及び R^{11} は共に H である、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

【請求項6】 R^2 が H 、 NH_2 、 F 、 Cl または Br である、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

【請求項7】 X が $\text{C}-\text{F}$ 、 $\text{C}-\text{Cl}$ または $\text{C}-\text{Br}$ である、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

【請求項8】 R^3 がクロロである、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

【請求項9】 R^4 が CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 または SF_5 である、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

【請求項10】 A が CR^5 であり、及び R^5 が H 、 CH_3 または CN である、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

【請求項11】 B が CR^6 であり、及び R^6 が H 、 Cl 、 Br または CH_3 である、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

【請求項12】 R^1 が3-プロモイソオキサゾール-5-イル、2, 2-ジプロモシクロプロピル、2, 2-ジクロロシクロプロピルまたは1-トリフルオロメチルシクロプロピルである、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

【請求項13】 R^2 が H または NH_2 である、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

【請求項14】 X が $\text{C}-\text{Cl}$ である、前記請求項のいずれかに記載の化合物、塩または溶媒和物。

【請求項15】 4-(2, 2-ジプロモシクロプロピル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3-トリアゾール；4-(2, 2-ジクロロシクロプロピル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3-トリアゾール；3-シアノ-4-(2, 2-ジプロモシクロプロピル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフ

10

ルオロメチルフェニル)ピロール；3-(2, 2-ジプロモシクロプロピル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)インドール；3-(2, 2-ジプロモシクロプロピル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-6-フルオロインドール；3-(2, 2-ジプロモシクロプロピル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール；4-(3-プロモイソオキサゾール-5-イル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3-トリアゾール；及び3-(3-プロモイソオキサゾール-5-イル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)インドール；より選ばれる化合物、または、その塩または溶媒和物。

【請求項16】 前記請求項のいずれかに記載の物質、及び、相容性の使用可能な補助剤またはキャリアーを含む、医薬または獣医学的配合物。

【請求項17】 局所投与に適用される、請求項16に記載の配合物。

20

【請求項18】 薬剤として用いるための、請求項1から15のいずれか1項に記載の物質。

【請求項19】 寄生虫撲滅薬剤の製造における、請求項1から15のいずれか1項に記載の物質の使用。

【請求項20】 ある部位、例えば動物の患者のある部位に、請求項1から15のいずれか1項に記載の物質を有効量投与することを含む、その部位における寄生虫感染の治療方法。

【請求項21】 ある部位に、請求項1から15のいずれか1項に記載の物質を投与することを含む、その部位における寄生虫の殺傷方法。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、寄生虫撲滅特性を有する窒素含有複素環物質、特にN-アリール/ヘテロアリール置換の複素環物質に関する。

【0002】

【従来技術】国際特許出願公開WO98/24767号、及び欧州特許出願公開EP0 846 686 A1号には、それぞれ、4-シクロプロピル部分、及び4-ヘテロ環部分を有するある種の1-N-アリールピラゾール物質が、駆虫特性を持つと報告されている。

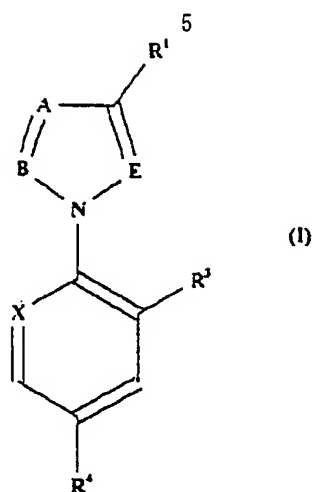
【0003】

【課題を解決するための手段】本発明に従い、式(1)

【0004】

【化4】

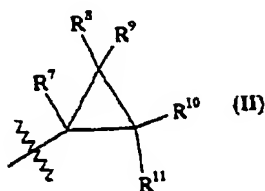
50



【0005】の化合物、医薬、農業または獣医学的に使用可能なその塩、または、そのような化合物または塩の溶媒和物（以降“本発明の物質”と呼ぶ）が提供されるが、その際、式中、AはNまたはCR⁵であり、BはNまたはCR⁶であり、その際のR⁵及びR⁶は、それぞれが独立して、H、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、CN及びハロより選ばれるか、またはA及びBがそれぞれCR⁵及びCR⁶である場合、それらは一緒になって縮合したベンゾまたはピリジノ環を形成していてもよく、その縮合環は、1または2個のハロ置換基で置換されていてもよく、さらにピリジノ縮合環が存在する場合、そのピリジノ環の窒素上にはオキシド置換基があってもよく、R¹は、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル及びイソオキサゾール-5-イルより選ばれた五員環のヘテロアリール基であり、それらは、ハロ、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、及び（1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル）S（O）_nより独立して選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよく、または、R¹は、式（II）

【0006】

【化5】



【0007】の基であり、その際のR⁷は、H、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、または1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシであり、R⁸及びR⁹は、それぞれが独立して、H、クロロ、フルオロ、ブロモ及び1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルキルより選ばれるか、または、それらが結合している炭素原子と一緒に、C₃₋₆シクロアルキル基を形成しており、R¹⁰及びR¹¹は、それぞれが独立して、H、クロロ、フルオロ、ブ

10

20

30

40

50

ロモ及び1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルキルより選ばれるか、または、R⁸及びR⁹が一緒になってシクロアルキル基部分を形成していない場合、R¹⁰及びR¹¹は、それらが結合している炭素原子と一緒に、C₃₋₆シクロアルキル基を形成しており、EはNまたはCR²であり、その際のR²は、H、NH₂、ハロ、NHCH₂（C₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいフェニル）、CO₂（1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル）またはS（O）_n（1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル）であり、XはNまたはCR¹²であり、その際のR¹²はハロであり、R³はハロであり、R⁴は、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、S（O）_n（1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル）、ハロまたはSF₃であり、及びnは0、1または2であり、但し、（i）BがNの場合、A及び/またはEもNであり、さらに（ii）EがNの場合、A及び/またはBもNである。

【0008】アルキル基は、炭素原子の数が許す範囲で、直鎖でも分枝鎖でもよい。S（O）_nアルキル及びアルコキシ基は、そのようなアルキル部分を含んでいる。ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0009】医薬、農業または獣医学的に使用可能な塩は、技術的によく知られており、例えば、Berge等によりJ. Pharm. Sci., 66, 1-19（1977）に記載されている塩が含まれる。適当な酸付加塩は、無毒性塩を形成する酸からできる塩で、これには塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、琥珀酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩及びp-トールエンスルホン酸塩が含まれる。

【0010】一般に、溶媒和物（例えば水和物）は技術的によく知られており、標準法によって製造可能である。上記式（I）の化合物における“ABNEC”環部分は、ピロール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、イミダゾール-1-イルまたはインドール-1-イル部分であるのが好ましい。

【0011】R⁵はH、1個以上のハロで置換されていてもよいC₁₋₄アルキルまたはCNであるか、または、BがCR⁶の場合、それが結合している炭素原子及びCR⁶と一緒に、ベンゾまたはピリジノ環を成しているのが好ましく、そのベンゾまたはピリジノ環は1または2個のハロ基で置換されていてもよく、さらにピリジノ環が存在する場合には、そのピリジノ環の窒素上がオ

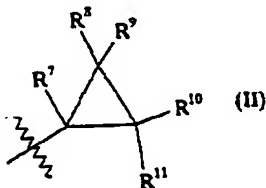
キシドで置換されていてもよい。 R^5 はH、CN、 CH_3 または CF_3 であるか、または、Bが CR^5 の場合、それが結合している炭素原子及び CR^5 と一緒にあってベンゾまたはピリジノ環を成しているのがより好ましく、そのベンゾまたはピリジノ環は1または2個のフルオロ基で置換されていてもよく、さらにピリジノ環が存在する場合には、そのピリジノ環の窒素上がオキシドで置換されていてもよい。 R^6 は、H、 CH_3 またはCNであるのが最も好ましい。

【0012】 R^6 は、H、ハロ、1個以上のハロで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか、または、Aが CR^5 の場合、それが結合している炭素原子及び CR^5 と一緒にあってベンゾまたはピリジノ環を成しているのが好ましく、そのベンゾまたはピリジノ環は1または2個のハロ基で置換されていてもよく、さらにピリジノ環が存在する場合には、そのピリジノ環の窒素上がオキシドで置換されていてもよい。 R^6 は、H、ハロ、 CH_3 または CF_3 であるか、または、Aが CR^5 の場合、それが結合している炭素原子及び CR^5 と一緒にあってベンゾまたはピリジノ環を成しているのがより好ましく、そのベンゾまたはピリジノ環は1または2個のフルオロ基で置換されていてもよく、さらにピリジノ環が存在する場合には、そのピリジノ環の窒素上がオキシドで置換されていてもよい。 R^6 は、H、Cl、Brまたは CH_3 であるのが最も好ましい。

【0013】 R^1 は、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イルまたはイソオキサゾール-5-イル基であるのが好ましく、それらは個々に、ハロ、1個以上のハロで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル及び(1個以上のハロで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル)S(O)。より独立して選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよく、または、 R^1 は、式(II)

【0014】

【化6】



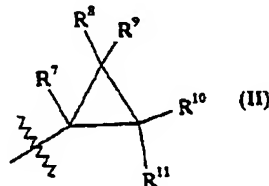
【0015】の基であるのが好ましく、式中 R^1 はHまたは1個以上のハロで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、 R^5 及び R^9 は、それぞれが独立して、H、クロロ、フルオロまたはプロモより選ばれ、及び R^{10} 及び R^{11} は共にHである。

【0016】 R^1 は、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イルまたはイソオキサゾール-5-イル基であるのがより好ましく、それらは個々に、フルオロ、クロロ、プロモ、 CF_3 及び

CH_3 より独立して選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよく、または、 R^1 は、式(II)

【0017】

【化7】



【0018】の基であるのが好ましく、式中 R^1 は、H、 CH_3 または CF_3 であり、 R^5 及び R^9 は、それぞれが独立して、H、クロロ、フルオロまたはプロモより選ばれ、及び R^{10} 及び R^{11} は共にHである。 R^1 は、3-プロモイソオキサゾール-5-イル、2, 2-ジプロモシクロプロピル、2, 2-ジクロロシクロプロピルまたは1-トリフルオロメチルシクロプロピルであるのが最も好ましい。

【0019】 R^2 は、H、 NH_2 、ハロまたは $NHCH_3$ (C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいフェニル)であるのが好ましい。 R^2 は、H、 NH_2 、F、ClまたはBrであるのがより好ましい。 R^2 は、Hまたは NH_2 であるのが最も好ましい。

【0020】XはC-F、C-ClまたはC-Brであるのが好ましい。XはC-Clであるのがより好ましい。 R^3 はクロロであるのが好ましい。

【0021】 R^4 は、1個以上のハロで置換されていてもよいメチル、1個以上のハロで置換されていてもよいメトキシ、S(O)。(1個以上のハロで置換されていてもよいメチル)、ハロまたは SF_5 であるのが好ましい。 R^4 は CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 または SF_5 であるのがより好ましい。

【0022】最も好ましい物質は、後記の実施例にある物質、それらの塩及び溶媒和物である。式(I)の化合物は、1個以上の不斉中心を有することもあり、そのため、2個以上の立体異性体として存在することもある。本発明は、式(I)の化合物、それらの塩、溶媒和物及び混合物の、個々の異性体を全て含む。

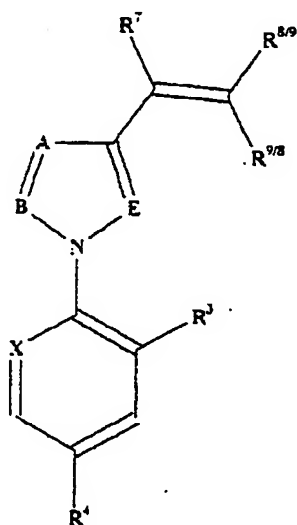
【0023】ジアステレオマーの分離は、通常の方法により、例えば、式(I)の化合物、または、その適当な塩または誘導体の立体異性体混合物を、分別結晶、H. P. L. C. のようなクロマトグラフィーにより可能である。また式(I)の化合物の個々の鏡像体は、対応する光学的に純粋な中間体から製造してもよいし、適当なキラル支持体を用い、対応するラセミ体をH. P. L. C. によるような分割によって、または、対応するラセミ体を適当な光学活性の酸または塩基と反応させることによって得たジアステレオマー塩の分別結晶によっても得ることができる。

【0024】本発明により提供される物質は、技術、特

に同時出願中の国際特許出願公開WO98/24767号、及び欧州特許出願公開EPO 846 686 A 1号における、駆虫性ピラゾールの関連技術において報告されている方法を用いることにより、製造が可能であり、例えば、後記の実施例及び製法の部において特に記載の方法、及びその適当な改良法により製造可能である。技術に熟練した合成化学者は、本発明の物質の構築には多くの変法が適用可能であることに気づくであろう。

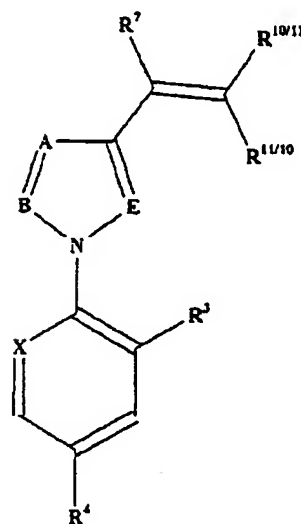
【0025】典型的な合成法を以下に記す。これらの方法において、式(I)の化合物に関する様々な基及び置換基の定義は、特に記載がない限り、上記の通りである。

方法1



(III)

*



(IV)

【0029】のオレフィン化合物から、必要に応じ、“R⁸R⁹C:”または“R¹⁰R¹¹C:”部分のカルベン転移または挿入反応と正式には考えられる反応により製造可能である。

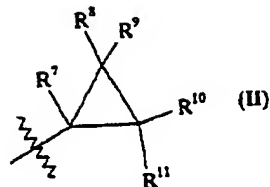
【0030】式(III)または(IV)の化合物は、通常の方法、例えば、国際特許出願公開WO97/07102号において、対応するピラゾール-4-オレフィンに関して記載された方法を適用することによって製造可能であり、これは、参考のためにここに記載する。

【0031】前記のカルベン転移/挿入反応は、Nelsonが出版した(1973)、TL Gilchrist及びCW Rees共著の“Carbenes, Nitrenes and Arynes”、及び、Wiley-Interscienceが出版した(1985)、J March著の“Advanced Organic Chemistry”第3巻(例えば768-774ページの5-49章)のような、技術的に既知の様々なテキストに記載の方法によって行うことができ、これら二冊は、参考のためにここに記載する。“R

* R¹が式(II)

【0026】

【化8】



【0027】の基である式(I)の化合物は、対応する下記の式(III)または(IV)

【0028】

【化9】

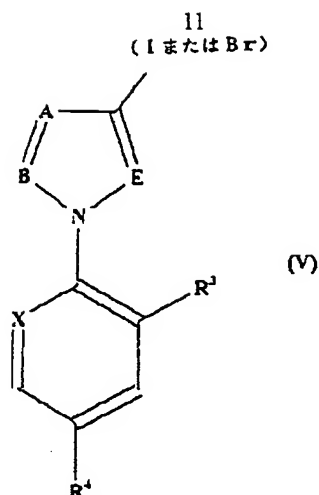
“R⁸R⁹C:”及び“R¹⁰R¹¹C:”部分は、技術的に既知の適当な前駆体から発生させることができる。

【0032】方法2

R¹が、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イルまたはイソオキサゾール-5-イルより選ばれた五員環のヘテロアリアル基(それらは個々に、ハロ、CH₃、CF₃及びCF₃S(O)、より独立して選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよい)である式(I)の化合物は、クロスカップリング反応、例えば、式(V):

【0033】

【化10】

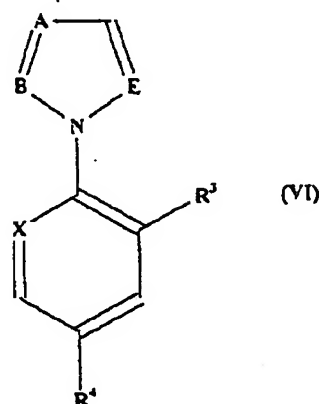


【0034】の化合物を、式ArB(OH)₂のホウ素酸と、パラジウム触媒クロスカップリングすることにより製造可能であり、その際のArは、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イルまたはイソオキサゾール-5-イルより選ばれた五員環のヘテロアリール基であり、それらは個々に、ハロ、CH₃、CF₃及びCF₃S(O)₂より独立して選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよい。この反応は、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、エタノール/トルエン/水、ジグリム/水またはジオキサン/水のような適当な溶媒または溶媒系中、Pd(PPh₃)₄のような適当なパラジウム(0)種を用い、さらに、NaHCO₃またはK₂CO₃のような適当な塩基を用いて行われる。一般的なパラジウム触媒クロスカップリング化学は、AR Martin及びY Yangにより、Acta Chemica Scandinavica (1993), 47, 221-230中に記載されている。

【0035】上記式(V)の中間体は、式(VI)

【0036】

【化11】



12

【0037】の化合物を、アセトニトリルのような適当な溶媒中、N-ヨードまたはN-ブロモ琥珀酸イミドのような、ヨード化またはプロモ化種と反応させることによって製造可能である。

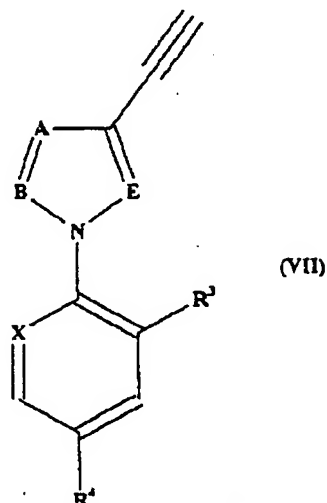
【0038】式(VI)の化合物は、通常の方法、及び、後記の実施例及び製法の部において記載の方法を適用することによって製造可能である。式ArB(OH)₂のホウ素酸(Arは上記定義の通りである)は、通常の方法により製造可能である。

10 【0039】方法3

R¹が3-ブロモイソキサゾール-5-イルである式(I)の化合物は、式(VII)：

【0040】

【化12】



【0041】の化合物を、水/酢酸エチルのような適当な溶媒または溶媒系中、ジブロモホルムアルドキシム、及び、KHCO₃のような適当な塩基と反応させることにより製造可能である。

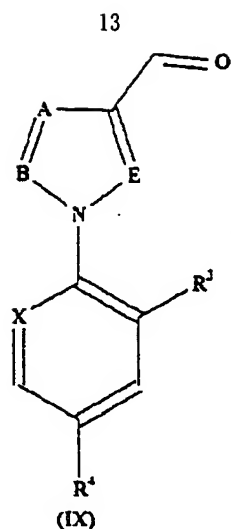
【0042】式(VII)の化合物は、通常の方法、及び、実施例及び製法の部において記載の方法、及びその改良法により製造可能であり、また国際特許出願公開WO97/07102号において、対応するピラゾール-4-アルキンに関して記載された方法を適用することによっても製造可能である。この文献は、参考のためにここに記載する。

40 【0043】方法4

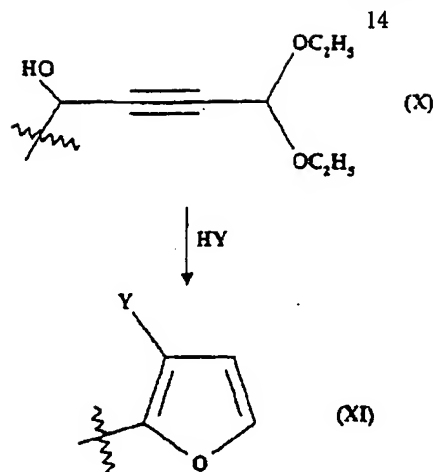
R¹が3-(ヨード、ブロモまたはクロロ)フラン-2-イルである式(I)の化合物は、下記の一連の反応：

【0044】

【化13】



(i) $(C_2H_5O)_2CHCCLi^+$



【0045】に従って製造可能である。式 (IX) の化合物は、 R^1 が H である上記の式 (III) または (IV) のオレフィンを、四酸化オスミウム／N-メチルモルホリンオキシド (NMMO)／メタ過ヨウ素酸ナトリウムのような適当な酸化系を用いて酸化することにより製造可能である。この反応は、アセトン／水のような適当な溶媒または溶媒系中で行うことができる。

【0046】式 (X) の化合物は、アルデヒド (IX) を、プロピオールアルデヒドジエチルアセタールのリチウム塩と反応させることによって製造可能である。プロピオールアルデヒドジエチルアセタールのリチウム塩は、プロピオールアルデヒドジエチルアセタールと n-ブチルリチウムのような適当なリチウム化剤とから、その場で調製するのが好ましい。この反応は、テトラヒドロフランのようなエーテル溶媒中で行うのが好ましく、乾燥窒素下のような不活性雰囲気で行うのが好ましい。

【0047】Y がクロロ、ブロモまたはヨードである式 (XI) の化合物は、式 (X) の化合物を、水性の水素酸（塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸）と反応させることによって製造可能である。この反応は、ジオキサンのような適当な溶媒中で行うことができる。環化反応は、Obrecht により、*Helv. Chim. Acta*, 72 (1989) 447 中に記載されている反応に由来する。

【0048】方法 5

R^1 が 5-（ヨード、ブロモまたはクロロ）チエン-2-イルである式 (I) の化合物は、 R^1 がチエン-2-イルである式 (I) の対応する化合物（方法 2 により製造できる）を、アセトニトリルのような適当な溶媒中、N-（ヨード、ブロモまたはクロロ）琥珀酸イミドのような、ヨード、ブロモまたはクロロ化種とそれぞれ反応させることによって製造可能である。

【0049】方法 6

R^1 が 5-トリフルオロメチルスルフェニルチエン-2-イルである式 (I) の化合物は、 R^1 がチエン-2-イルである式 (I) の対応する化合物（方法 2 で製造できる）を、ジクロロメタンのような適当な溶媒中、塩化トリフルオロメチルスルフェニル及び塩化錫 (IV) と反応させることによって製造可能である。

【0050】方法 7

R^1 が 3-（ヨード、ブロモまたはクロロ）-4-（ヨード、ブロモまたはクロロ）-イソオキサゾール-5-イルである式 (I) の化合物は、 R^1 が 3-（ヨード、ブロモまたはクロロ）-イソオキサゾール-5-イルである式 (I) の対応する化合物（上記方法で製造できる）を、アセトニトリルのような適当な溶媒中、対応する N-（ヨード、ブロモまたはクロロ）琥珀酸イミドのような、ヨード、ブロモまたはクロロ化種とそれぞれ反応させることによって製造可能である。

【0051】方法 8

R^1 が 2-トリフルオロメチルフラン-3-イルである式 (I) の化合物は、 R^1 がフラン-3-イルである式 (I) の対応する化合物（方法 2 で製造できる）を、DMF のような適当な溶媒中、1.37 パールから 3.1 パール（20 から 45 p. s. i.）のような高圧下、 CF_3-Z （Z は Br、I、Cl 等のような適当な脱離基である）、亜ジチオ酸ナトリウム (sodium dithionite) 及びリン酸水素二ナトリウムと反応させることによって製造可能である。このタイプの反応は、*J. Chem. Soc., Perkin Transaction s 2* (1990) 2293 に記載されている。

【0052】方法 9

R^1 が 2-（クロロまたはブロモ）フラン-3-イルである式 (I) の化合物は、 R^1 がフラン-3-イルである式 (I) の対応する化合物（方法 1 で製造できる）を、アセトニトリルのような適当な溶媒中、N-（クロロまたはブロモ）琥珀酸イミドのような、クロロまたは

ブロモ化剤で適切に反応させることによって製造可能である。

【0053】方法10

R^1 が 2-トリフルオロメチルスルフェニルフラン-3-イルである式 (I) の化合物は、 R^1 がフラン-3-イルである式 (I) の対応する化合物 (方法 2 で製造できる) を、ジクロロメタンのような適当な溶媒中、塩化トリフルオロメチルスルフェニル及び塩化錫 (IV) (stannic chloride) と反応させることによって製造可能である。

【0054】方法11

E が CH である式 (I) の化合物は、E が CNH₂ である対応する化合物を、テトラヒドロフラン (THF) のような適当な溶媒中、亜硝酸 t-ブチルのような適当な亜硝酸アルキルと反応させることによって製造可能である。

【0055】方法12

E が C-ハロである式 (I) の化合物は、E が CNH₂ である対応する化合物を、テトラヒドロフラン (THF) のような適当な溶媒中、亜硝酸 t-ブチルのような適当な亜硝酸アルキル、及び、ヨウ素、トリブロモメタンまたは CCl₄ のようなハライド源と反応させることによって製造可能である。

【0056】方法13

E が C-C₁₄ アルキルであり、 R^1 、 A_r 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 が式 (I) の化合物に関して先に定義の通りである式 (I) の化合物は、E が C-ヨードである対応する化合物を、n-ブチルリチウムのようなリチウム化種と反応させて対応する 5-リチウム化ピラゾールとし、続いてこれを、Z がヨウ素または臭素のような適当な脱離基であるアルキル化種 (C₁₋₄ アルキル-Z) と反応させることによって製造可能である。

【0057】本発明の物質は、通常の方法により分離及び精製が可能である。本発明の物質を合成する際に、反応性の高い官能基の保護及び脱保護が必要になるかもしれないことは、技術熟練者には明らかであろう。これは、例えば、ジョン ウィリー&サンズ社が 1991 年に出版した、T W Greene 及び P G M Wuts 著の "Protective Groups in Organic Synthesis" に記載されているような通常の方法によって可能である。

【0058】本発明の物質は、人、動物及び植物において、それらが寄生虫撲滅活性を有するが故に有用である。それらは特に、外部寄生虫の治療に有用である。人における本発明の物質の用途に関しては、

- 本発明の物質を、医薬として使用可能な補助剤、希釈剤またはキャリアーと混合して含む、局所投与に適用可能な医薬配合物；
- 薬剤として使用するための、本発明の物質；
- 寄生虫用薬剤の製造における本発明の物質の用途；

及び

d) 本発明の物質を患者に有効量投与することを含む、その患者の寄生虫感染を治療する方法が提供される。

【0059】人以外の動物における本発明の物質の用途に関しては、本物質は、考えられる特定な用途に合わせ、さらには治療を受ける宿主動物及び影響を及ぼしている寄生虫の個々の種類に合わせ、単独で、または配合物として投与することが可能である。本物質を投与する際に可能な方法には、カプセル、丸薬、錠剤または飲薬による経口投与、または、浴びせ用 (pour-on) または局所用 (spot-on) 配合物としての投与が含まれるが、別法として、それらは、注射 (例えば皮下、筋内または静脈注射)、浸液 (dip)、スプレー、ムース、シャンプー、散剤により、または移植組織として投与することもできる。

【0060】このような配合物は、標準的な獣医学的プラクティスに従って、通常の方法で調製される。このように、カプセル、丸薬または錠剤は、本活性物質を、適当に小分けした希釈剤またはキャリアーと混合し、さらに澱粉、乳糖、タルク、ステアリン酸マグネシウム等のような崩壊剤及び/または結合剤を加えることによって調製可能である。経口用飲薬は、本活性物質を適当な媒質中に溶解または懸濁させることによって調製可能である。注射可能な配合物は、無菌溶液としての調製が可能であり、これには他の物質、例えば、その溶液を血液と等張にさせるのに十分な塩またはブドウ糖が含まれていてもよい。使用可能な液体キャリアーには、ゴマ油等のような植物油、トリアセチン等のようなグリセリド、安息香酸ベンジル、ミリスチン酸イソプロピル、及びプロピレングリコールの脂肪酸誘導体等のようなエステルと共に、ピロリドン、グリセロールホルマル等のような有機溶媒も含まれる。この配合物は、その液体キャリアー中に活性成分を、その最終配合物が、例えば 0.01 から 10 重量%の活性成分を含むように、溶解または懸濁させることによって調製される。

【0061】これらの配合物は、治療しようとする宿主動物の種類、感染の程度及び型、さらには宿主の体重により、そこに含まれる活性物質の重量が様々に変化することになる。非経口、局所 (例えば、化合物の投与に浴びせ用または局所用、浸液、スプレー、ムース、シャンプーまたは散剤を用いること) 及び経口投与の場合、典型的な活性成分の投与量範囲は、動物の体重に対して 0.01-100 mg である。好ましい範囲は、1 kg に対して 0.1 から 10 mg である。

【0062】別法として、本発明の物質は、動物の餌と一緒に投与することも可能で、このためには、普通の動物の餌と混ぜることを目的とし、濃縮した餌の添加剤またはプレミックスを調製してもよい。

【0063】本発明の物質は、節足動物、植物線虫、蠕虫または原生動物害虫の防除に有用である。特に本発明

の物質は、獣医学及び家畜農業の領域において、さらには脊椎動物、特に温血脊椎動物、例えば人、及び、牛、羊、山羊、馬、豚、家禽、犬、猫及び魚のような家畜に、内部または外部から寄生する節足動物、蠕虫または原生動物に対する公共衛生維持において利用が可能であり、例えば、マダニ（例えば、マダニspp.、オウシマダニのようなウシマダニspp.、キララマダニspp.、イボマダニspp.、リピセファルス・アペンジクラリスのようなウシ壁ダニspp.、チマダニspp.、カクマダニspp.、オルニトドロス モウバタ (Ornithodoros moubata) のようなオルニトドロスspp.) 及びダニ（例えば、ダマリニアspp.、ワクモ、ヒゼンダニのようなヒゼンダニspp.、ソロブテスspp.、コリオブテスspp.、ニキビダニspp.、ナンヨウツツガムシspp.）を含むダニ目；双翅目（例えば、ヤブカspp.、アノフェレスspp.、ムスカspp.、ヒポデルマspp.、ウマバエspp.、ブヨspp.）；半翅目（例えば、トリアトマspp.）；フチラプテラ (Phthiraptera)（例えば、ダマリニアspp.、イヌノミ (Linognathus) spp.）；隠翅目（例えば、イヌノミ (Ctenocephalides) spp.）；網翅目（例えば、ワモンゴキブリspp.、チャバネゴキブリspp.）；膜翅目（例えば、イエヒメアリ）に対して用いたり、例えば、一連の毛様線虫系、ニッポストロンギルス ブラシリエンシス (*Nippostrongylus brasiliensis*)、トルキネラ属旋毛虫、ヘモンカス捻転毛様線虫、トリコストロンギルス コルブリフォルミス毛様線虫、ネマトデルス・パットス (*Nematodirus battus*)、オステルタジア サーカムシンクタ (*Ostertagia circumcincta*)、トリコストロンギルス アクセイ (*Trichostrongylus axei*)、クーペリアspp. 及び小形条虫のような寄生性線虫によって引き起こされる胃腸管の感染に対して用いたり、例えば、エイメリア・テネラ、エイメリア・アセルブリナ (*Eimeria acervulina*)、エイメリア・ブルネッチ (*Eimeria brunetti*)、エイメリア・マクシマ (*Eimeria maxima*)、エイメリア・ネカトリクス、エイメリア・ボビス (*Eimeria bovis*)、エイメリア・ズルニ及びエイメリア・オビノイダリス (*Eimeria ovinoidalis*) のようなエイメリアspp.；クルーズトリパノソーマ、リーシュマニアspp.、マラリア原虫spp.、バベシアspp.、トリコモナディダエ (*Trichomonadidae*) spp.、ヒストモナスspp.、ジアルディアspp.、トキシプラズマspp.、赤痢アメーバ及びタイレリアspp. によって引き起こされる原生動物性疾患の防除及び治療にお

いて用いたり、貯蔵用製品、例えば穀物及び小麦粉を含む穀類、落花生、動物の餌、材木、さらにカーペット及び織物のような家財を、節足動物、特にぞうむし、蛾及びダニを含む甲虫、例えばコナマダラメイガspp.

(小麦粉蛾)、ヒメマルカツオブシspp. (カーペット甲虫)、コクヌストモドキspp. (小麦粉甲虫)、コクゾウムシspp. (穀物ゾウムシ) 及びダニ目 (ダニ) の襲撃から保護する際に用いたり、ゴキブリ、アリ、シロアリ、さらに家及び工場にはびこる同様な節足動物害虫を防除する際に、さらには、水路、井戸、貯水池または水が流れたり、溜まったりしている所において蚊の幼虫を防除する際に用いたり、シロアリ、例えばヤマトシロアリspp.、ヘテロタームス (*Heterotermes*) spp.、イエシロアリspp. によって建物に襲撃されるのを防ぐよう、基礎、建造物及び土壌を処理するために用いたり、農業においては、鱗翅目 (蝶及び蛾) の成虫、幼虫及び卵、例えばヘリオシス ヴィレッセンス (*Heliothis virescens*) (タバコ バッドウーム (tabacco budworm))、ヘリオシス アルミオエラ (*Heliothis armioera*) 及びヘリオシス ゼア (*Heliothis zea*) のようなヘリオシスspp.、スポドプテラ エクゼンブタ (*Spodoptera exempta*)、スポドプテラ リットラリス (*S. littoralis*) (エジプト綿蠕虫)、スポドプテラ エリダニア (*S. eridania*) (南部行列蛆) のようなスポドプテラspp.、マメストラ コンフィグレータ (*Mamestra configurata*) (パールサ行列蛆 (bertha army worm))；エアリアス インスラーナ (*Earias insulana*) (エジプト綿のみむし) のようなエアリアスspp.、ペクチノフォーラ ゴッシービエラ (*Pectinophora gossypiella*) (ピンク綿のみむし) のようなペクチノフォーラspp.、オストリニーナ ヌビラリス (*Ostrinia nubilalis*) (ヨーロッパあわのめいちょう) のようなオストリニーナspp.、トリコプラシアニ (*Trichoplusia ni*) (キャベツルーパー (cabbage looper))、ピーリスspp. (*Pieris* spp.) (キャベツ蠕虫)、ラフィクマspp. (*Laphygma* spp.) (行列蛆)、アグロチス (*Agrotis*) 及びアマセス (*Amathes*) spp. (根切り虫)、ウィセーナ (*Wiseana*) spp. (ポリーナ蛾 (porina moth))、チロ (*Chilo*) spp. (米の茎木食い虫 (rice stem borer))、トリポリザ (*Tryporyza*) spp. 及びディアトレア (*Diatraea*) spp. (サトウキビ木食い虫及び米木食い虫)、スパルガノシス ピレリアーナ (*Sparganothis*

pilleriana) (グレープベリー蛾)、シディアポモネラ (*Cydia pomonella*) (コドリグ蛾 (*codling moth*))、アーチップス (*Archips*) spp. (果樹トトリックス蛾 (*Fruit tree tortrix moth*))、プルテラ キシロステラ (*Plutella xylostella*) (ダイヤモンドブラック蛾) に対して用いたり、鞘翅目 (甲虫類) の成虫及び幼虫、例えばヒポセネマス ハンペイ (*Hypothenemus hampei*) (コーヒーベリー木食い虫)、ヒレシナス (*Hylesinus*) spp. (樹皮甲虫)、アンソノマス グランディス (*Anthonomus grandis*) (綿花のさやぞうむし)、アカリンマ (*Acalymma*) spp. (キュウリ甲虫)、レマ (*Lema*) spp.、プシリオデス (*Psylliodes*) spp.、レプチノタルサ デセムリネアータ (*Leptinotarsa decemlineata*) (コロラドじゃがいもかぶとむし)、ディアブロチカ (*Diabrotica*) spp. (モロコシルートウーム (*corn rootworm*))、ゴノセファルム (*Gonocephalum*) spp. (偽捻転胃虫 (*false wire worms*))、アグリオテス (*Agriotes*) spp. (捻転胃虫)、デルモレピダ (*Dermolepida*) 及びヘテロニカス (*Heteronychus*) spp. (白色地虫 (*white grubs*))、ファエドン コクレアリア (*Phaedon cochleariae*) (マスタード甲虫)、リッソルホプトラス オリゾフィラス (*Lissorhoptrus oryzophilus*) (重湯ぞうむし)、メリオエセス (*Melioethes*) spp. (花粉甲虫)、セウトリンカス (*Ceutorhynchus*) spp.、リンコフォラス (*Rhynchophorus*) 及びコスモポリテス (*Cosmopolites*) spp. (ルートぞうむし (*rootweevils*)) に対して用いたり、半翅目、例えばプシラ (*Psylla*) spp.、ベミシア (*Bemisia*) spp.、トリアレウロデス (*Trialeurodes*) spp.、アフィス (*Aphis*) spp.、ミズス (*Myzus*) spp.、メゴウラ ビシアエ (*Megoura viciae*) spp.、フィロキセラ (*Phylloxera*) spp.、アデルゲス (*Adelges*) spp.、フォロドン フムリ (*Phorodon humuli*) (ホップダムソンあぶらむし (*hop damson aphid*))、アエネオラミア (*Aeneolamia*) spp.、ネフォテチックス (*Nephotettix*) spp. (米の葉ホッパー (*rice leaf hoppers*))、エンボアスカ (*Empoasca*) spp.、ニラパルバータ (*Nilaparvata*) spp.、パーキンシエラ (*Perkin*

siella) spp.、フィリラ (*Phylla*) spp.、アオニディーラ (*Aonidiella*) spp. (赤色カイガラムシ)、ルビーカイガラス spp.、シューコッカス (*Pseucoccus*) spp.、ヘロペルチス (*Helopeltis*) spp. (蚊 (*mosquito bugs*))、リガス (*Lygus*) spp.、デイスダーカス (*Dysdercus*) spp.、オキシカレナス (*Oxycarenus*) spp.、ネザラ (*Nezara*) spp.; ニメノプテラ (*Nymenoptera*)、例えばアタリア (*Athalia*) spp. 及びセファス (*Cephus*) spp. (ハバチ)、アッタ (*Atta*) spp. (葉切りアリ); 双翅目、例えばヒレミイア (*Hylemyia*) spp. (ルートバエ (*root flies*))、アテリゴナ (*Atherigona*) spp.、及びキモグリバエ spp. (シュートバエ (*shoot flies*))、ハモグリバエ (*Phytomyza*) spp. (リーフマイナーズ (*leaf miners*))、セラチチス (*Ceratitis*) spp. (果物バエ); ネギアザミウマのようなアザミウマ目; トノサマバッタ及びスキストセルカ (*Schistocerca*) spp. (バッタ) のようなバッタ目、及び、エンマコオロギ spp. 及びクロツヤコオロギ spp. のようなコオロギ; マルトビムシ spp. 及びオニチウラス (*Onychiurus*) spp. (スプリングテール (*springtails*)) のようなトビムシ目、オドントターメス (*Odontoterme*) spp. (シロアリ) のようなシロアリ目、ハサミムシ spp. (ハサミムシ) のようなハサミムシ目、及び、ナミハダニ spp.、パノニカス (*Panonychus*) spp. 及びブリオビア (*Bryobia*) spp. (クモダニ)、エリオフィエス (*Eriophyes*) spp. (没食子ダニ (*gall mites*))、ポリファコタルソネマス (*Polyphactarsonemus*) spp. のようなダニ目のように、農業上重要なその他の節足動物; ブラニウラス (*Blaniulus*) spp. (やすで)、ミゾコムカデ spp. (シンフィリド (*symphilids*))、ワラジムシ spp. (ウッドライス (*woodlice*)) 及びカブトエビ spp. (甲殻類); 農業、林業及び園芸にとって大切な植物及び樹木を、直接に、またはその植物にバクテリア、ウィルス、マイコプラズマまたは真菌性の病気を蔓延させることによって襲撃する線虫、メリオドギン (*Meliodogyne*) spp. (例えば *M. インコグニタ* (*M. incognita*)) のようなルートノット線虫 (*root-knot nematodes*); グロボデラ (*Globodera*) spp. (例えば *G. ロストキエンシス* (*G. rostochiensis*)) のようなシスト線虫; ラドフォラス (*Radopholus*) spp. (例えば

R. シミリス (*R. similis*) ; プラチレンカス (*Pratylenchus*) spp. (例えば *P. paratensis*) のようなレジョン線虫 (*lesion nematodes*) ; ペロノリアマス (*Belonoliamus*) spp.

(例えば *B. gracilis*) ; チレンカス (*Tylenchulus*) spp. (例えば *T. semipetrans*) ; ロチレンカス (*Rotylenchulus*) spp. (例えば *R. reniformis*) ; ロチレンカス (*Rotylenchulus*) spp. (例えば *R. robustus*) ; ヘリコチレンカス (*Helicotylenchus*) spp. (例えば *H. gracilis*) ; クリコネモイデス (*Criconemoides*) (例えば *C. similis*) ; トリコドラス (*Trichodorus*) spp. (例えば *T. primitivus*) ; キシフィネマ (*Xiphinema*) spp. (例えば *X. diversicaudatum*) ; ロンギドラス (*Longidorus*) spp. (例えば *L. elongatus*) ; ホプロライマス (*Hoplolaimus*) spp. (例えば *H. coronatus*) ; ハガレセンチュウ spp. (例えば *A. ritzema-bosi*)、*A. besseyi*) ; ジチレンクス spp. (例えば *D. dipsaci*) のような茎及び球根回虫に対して用いたりすることが可能である。

【0064】また本発明の物質は、植物につく節足動物または線虫害虫の防除にも有用である。通常本活性物質は、節足動物または線虫の感染を防除しようとする部位に、その処理部位の1ヘクタールに対して活性化化合物が約0.005kgから約25kg、好ましくは0.02から2kg/haの割合となるように塗布される。理想的な条件下では、防除しようとする害虫によって、より低い割合で十分な防除ができる場合もある。一方、不利な気象条件、害虫の耐性及び他の要因により、活性成分をより高い割合で用いることが必要となることもある。葉に用いる際には、0.01gから1kg/haの割合での使用が可能である。

【0065】その害虫が土壌性の場合、本活性物質を含む配合物は、慣用法のいずれかで、処理しようとする領域に均一に散布される。望むのであれば、畑または一般に作物が生育している領域に、あるいは襲撃から保護しようとする種または植物の極めて近くに散布することも可能である。本活性物質は、その領域に水をスプレーすることによって土壌に流し込むこともできるし、降雨の自然現象に任せることもできる。もし望むのであれば、

配合物を散布中または散布後に、例えば、耕すこと、または円板すき (*disking*) によって、機械的に土壌中に散布させることも可能である。散布は、種を蒔いたり植えたりする前、その時点、またはその後、但し発芽前あるいは発芽後に可能である。

【0066】本発明の物質は、主として土壌に住み着いている線虫の防除を目的とし、固体または液体の組成物としてその土壌に散布可能であるが、また、主として植物の地上部分を襲撃する線虫 (例えば、先に列挙したハガレセンチュウ (*Aphelenchoides*) spp. 及びクキセンチュウ (*Ditylenchus*) spp.) の防除を目的とし、葉に散布することも可能である。本発明の物質は、例えば、根に散布した主題物質によって、葉を食べる虫が死ぬと言うように、植物の、散布した場所から離れた部分を食料としている害虫を防除するところに価値がある。加えて、本発明の物質は抗食作用または忌避作用によって、植物への攻撃を減少させる。

【0067】本発明の物質は、畑、飼い葉、農園、温室、果樹園及びブドウ園の作物、または観葉植物の保護、さらに農園及び森林の保護、例えば穀物 (とうもろこし、小麦、米、さとうもろこしのような)、綿、タバコ、野菜及びサラダ用野菜 (豆、菜、カカビッツ (*cucurbits*)、レタス、タマネギ、トマト及びトウガラシのような)、畑の作物 (ジャガイモ、てんさい、落花生、大豆、なたねのような)、サトウキビ、牧草地及び飼料 (トウモロコシ、サトウモロコシ、むらさきうまごやしのような)、農園 (茶、コーヒー、ココア、バナナ、あぶらやし、ココナッツ、ゴム、香辛料の農園のような)、果樹園及び畑 (核果、柑橘類、キウイフルーツ、アボカド、マンゴー、オリーブ及びくるみ畑のような)、ブドウ園、温室内、庭及び公園の観葉植物、花及び低木、森林の森林樹 (落葉樹も常緑樹も)、植林地及び養樹場の保護において、特に価値がある。

【0068】またこれらは、材木 (伐採前、伐採後、加工後、貯蔵用または建築用) をはばち (例えばウロセラ (*Urocerus*))、甲虫 (例えばスコリチド (*scolytids*)、プラッチポジド (*platypodids*)、リクチド (*lyctids*)、ボストリチッド (*bostrychids*)、セラムビシッド (*cerambycids*)、アノビイド (*anobiids*)) またはシロアリ、例えばヤマトシロアリ spp.、ヘテロタームス (*Heterotermes*) spp.、イエシロアリ spp. の襲撃から保護するところに価値がある。

【0069】これらは、穀物、果物、木の実、香辛料及びタバコのような貯蔵品、これらはそのまま、または粉碎したり混合したりして製品にしてあってよいが、これらを、蛾、甲虫及びダニの害から保護するのに用いられる。皮、毛、羊毛及び羽毛のような、天然または加工済 (カーペットまたは織物) の貯蔵用動物製品を、蛾及び

甲虫の襲撃から保護したり、また貯蔵用の肉及び魚を甲虫、ダニ及びハエの襲撃から保護したりもする。

【0070】本発明の物質は、例えば前述のように、人及び、家畜のような他の動物にとって有害であったり、それらに蔓延して病気の媒介体として働いたりする節足動物、蠕虫または原生動物を防除するところに価値があり、特にマダニ、ダニ、シラミ、ノミ、アブ、さらに、刺すハエ、有害なハエ及び蠅蛆症のハエを防除するところにより高い価値がある。本発明の物質は、例えば、家畜の宿主動物に住み着いたり、その皮膚内または皮膚上で餌を食べたり、またはその動物の血を吸ったりする節足動物、蠕虫または原生動物の防除に特に有用であり、それを目的とし、本物質は、経口、非経口、経皮または局所的に投与することが可能である。

【0071】さらに本発明のもう一つの局面により、本発明の物質を、相容性の補助剤、希釈剤またはキャリアーと混合して含む、寄生虫撲滅配合物が提供される。この配合物は、局所投与に適用することが好ましい。

【0072】さらに本発明は、寄生虫撲滅剤として用いられる本発明の物質；及び、寄生虫に感染した部位を、本発明の物質の有効量で治療することを含む、その部位における寄生虫感染の治療方法を提供する。その部位は、動物の皮膚または毛、あるいは、処理しようとする植物の表面またはその付近の土壌であるのが好ましい。

【0073】さらに本発明は、式(I)の化合物、及びそれらの塩及び溶媒和物を製造するための、本文記載の方法；式(I)の化合物、または、医薬、農業または獣医学的に使用可能なその塩及び／または溶媒和物を、相容性の補助剤、希釈剤またはキャリアーと混合して含む、医薬、農業または獣医学的寄生虫撲滅配合物；薬剤として用いるための、式(I)の化合物、及び、医薬、農業または獣医学的に使用可能なその塩及び／または溶媒和物、及びそれらの配合物；寄生虫感染の治療用薬剤を製造する際の、式(I)の化合物、または、医薬、農業または獣医学的に使用可能なその塩、またはその配合物の用途；ある部位における寄生虫の殺傷方法；及び本文に記載の新規中間体を提供する。

【0074】本文における治療には、寄生虫感染のようなある症状によって引き起こされる兆候の緩和と同時に、予防も含まれることは明らかであろう。

殺虫活性試験

成虫のハエ（サシバエ属）を採集して、CO₂を用いて麻酔をかける。試験物質を含むアセトン溶液1μlを、ハエの胸部に直接塗布する。さらにそのハエをCO₂から回復させるため、湿ったガーゼで覆った50mlの試験管中に入れる。陰性の対照は、ハエに1μlのアセトン溶液を調剤したものである。投与後24時間で死亡率を評価する。次の表は、抜粋した本発明の物質の、このようなハエに対する生体内活性を例示したものである。死亡率を100%とするのに必要な投与量は、μg/ハエで

表される。

【0075】

実施例番号	用量
1	0.005
2	0.01
3	0.005
4	0.05
6	0.01

10 ダニ駆除活性試験

用量の10μg/cm²は、アセトンまたはエタノールのような適当な溶媒中に試験化合物を溶かした1mg/ml溶液を、ピペットで0.5mlずつ取り、それを、8×6.25cmのサイズに切ったWhatman No. 1（商標）濾紙上に均一に付けることによって用意する。乾燥したならば、この紙を半分に折り、クリンプ装置を用いて二つの縁を密封し、水で湿らせた脱脂綿を入れたKilnerビンの中に置く。さらにこのビンを密封し、25℃で24時間置く。次に、約50匹のオウシマダニの幼虫を、処理済みの濾紙の封筒の中に入れ、完全な密封になるよう、第三の縁に沿ってクリンプする。この濾紙の封筒をKilnerビンに戻し、これを密封して25℃でさらに48時間置く。次にこの濾紙を取り除き、死亡率を評定する。陰性の対照は、適当に切った濾紙を0.5mlの溶媒のみで処理し、同様な方法で続く処理を行うことにより用意する。他の用量での活性は、試験溶液の濃度を様々に変えることにより得る。下表には、オウシマダニ(*Boophilus microplus*)の幼虫に対する、抜粋した本発明化合物の生体内活性を例示する。用量はμg/cm²で表される。

【0076】

実施例番号	用量/%死亡率
1	0.5 90%
2	1 100%
3	0.5 100%

本発明を、以下の実施例により例示する。実施例及び製法において、融点はGallenkamp融点測定器を用いて測定し、補正は行っていない。核磁気共鳴(NMR)のデータは、Bruker AC300またはAM300を用いて取り、対照として、溶媒またはテトラメチルシランを用い、百分の一単位で値を決定した。質量スペクトル(MS)のデータは、Finnigan Mat. TSQ7000またはFisons Instruments Trio 1000で測定した。計算及び実測のイオンは、最も低い質量のアイソトープ組成を参考にして値を決定した。HPLC精製は、21×250mm DynamaxTM 5μODS逆相カラム上で、アセトニトリル：0.005Mヘプタンスルホン酸水溶液：メタノール(50：40：10)を10ml/分で

溶出して行った。画分は、非水部分を蒸発濃縮し、続いてエーテルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配することによって得た。さらにその有機層を分離して乾燥させ、蒸発濃縮した。

【0077】

【実施例】実施例1

4-(2, 2-ジブロモシクロプロピル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3-トリアゾール

製法2の表題化合物(210mg)をプロモホルム(4ml)及びジクロロメタン(2ml)に溶かした溶液に、水酸化ナトリウム(水(0.2ml)中に200mg)及び塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(10mg)を加え、この混合物を室温で16時間、激しく攪拌した。さらにこの反応物に、同量の水酸化ナトリウム(水(0.2ml)中に200mg)及び塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(10mg)を加え、さらに4日間、攪拌した。反応物を水(100ml)で希釈してジクロロメタン(100ml)で抽出し、有機層を分離して、乾燥するまで蒸発濃縮し、ジクロロメタン：ヘキサン(3：1)で溶出するシリカゲル(5g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が黄色の結晶性固体(m. p. 156-158℃)として得られた。

δ (CDCl₃) : 7.76 (2H, s), 7.20 (1H, s), 2.88 (1H, dd), 2.20 (1H, dd), 1.94 (1H, dd). MS (サーモスプレー) : M/Z [M+NH₄⁺] 497.9; C₁₂H₆Br₂Cl₂F₃N₃+NH₄の理論値498.0。

【0078】実施例2

4-(2, 2-ジクロロシクロプロピル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3-トリアゾール

製法2の表題化合物(200mg)をトルエン(5ml)に溶かした溶液に、フェニル(トリクロロメチル)水銀(309mg)を加えた。混合物を70℃で6時間加熱し、さらに室温で16時間攪拌させた。さらにモル当量の水銀(トリクロロメチル)水銀(309mg)を加え、反応物を100℃で8時間加熱し、次に室温で16時間攪拌させた。反応物を水(100ml)で希釈してジクロロメタン(100ml)で抽出し、有機層を分離して、乾燥するまで蒸発濃縮し、ジクロロメタンで溶出するシリカゲル(20g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が淡黄色の結晶性固体(m. p. 134-136℃)として得られた。

δ (CDCl₃) : 7.78 (2H, s), 7.18 (1H, s), 3.03 (1H, t), 2.20 (2H, d). MS (サーモスプレー) : M/Z [M+NH₄⁺] 407.2; C₁₂H₆Cl₄F₃N₃+NH₄の理論値407.0。

【0079】実施例3

3-シアノ-4-(2, 2-ジブロモシクロプロピル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピロール

製法5の表題化合物(200mg)をプロモホルム(1ml)、ジクロロメタン(0.5ml)及びエタノール(0.1ml)に溶かした溶液に、水酸化ナトリウム(水(0.1ml)中に100mg)及び塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(5mg)を加え、この混合物を室温で3日間、激しく攪拌した。反応物を水(100ml)で希釈してエーテル(100ml)で抽出し、有機層を分離してMgSO₄で乾燥し、濾過して、乾燥するまで蒸発濃縮し、C18シリカ上、溶出液としてアセトニトリル：水：メタノール(60：30：10)を用い、逆相HPLCで精製すると、表題化合物が無色のガム様固体として得られた。

δ (CDCl₃) : 7.78 (2H, s), 7.18 (1H, s), 6.56 (1H, s), 2.88 (1H, dd), 2.24 (1H, dd), 1.94 (1H, dd). MS (サーモスプレー) : M/Z [M+NH₄⁺] 517.9; C₁₅H₇Br₂Cl₂F₃N₂+NH₄の理論値517.9。

【0080】実施例4

3-(2, 2-ジブロモシクロプロピル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)インドール

製法7の表題化合物(200mg)をプロモホルム(4ml)及びジクロロメタン(2ml)に溶かした溶液に、水酸化ナトリウム(水(0.2ml)中に200mg)及び塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(10mg)を加えた。この混合物を室温で16時間、激しく攪拌した。反応物を水(100ml)で希釈してジクロロメタン(100ml)で抽出し、有機層を分離してMgSO₄で乾燥し、濾過して、乾燥するまで蒸発濃縮した。残渣をジクロロメタン：ヘキサン(1：5)で溶出するシリカゲル(20g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が無色のガム様固体として得られた。

δ (CDCl₃) : 7.72-7.90 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 6.92 (1H, d), 6.84 (1H, s), 3.02 (1H, d), 2.12 (1H, dd), 1.94 (1H, dd). M/Z [M+NH₄⁺] 545.8; C₁₈H₁₀Br₂Cl₂F₃N+NH₄の理論値546.0。

【0081】実施例5

3-(2, 2-ジブロモシクロプロピル)-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-6-フルオロインドール

製法10の表題化合物(20g)をプロモホルム(80ml)、ジクロロメタン(400ml)及びエタノール

(20ml)に溶かした溶液に、水酸化ナトリウム(H₂O:40ml)中に40g)及び塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(0.80g)を加えた。この混合物を6時間加熱還流し、さらに室温で48時間攪拌した。反応物を水(1000ml)で希釈してジクロロメタン(1000ml)で抽出し、有機画分を分離してMgSO₄で乾燥し、濾過して、乾燥するまで蒸発濃縮した。残渣をジクロロメタンで溶出するシリカゲル(1kg)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が無色のガム様固体として得られた。

δ (CDC1₃): 7.70-8.00 (3H, m), 6.98-7.16 (1H, m), 6.80-6.94 (1H, m), 6.50-6.70 (1H, m), 2.98 (1H, dd), 2.24 (1H, dd), 1.94 (1H, dd)。

【0082】実施例6

3-(2,2-ジブロモシクロプロピル)-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,4-トリアゾール

製法13の表題化合物(600mg)をプロモホルム(20ml)及びジクロロメタン(20ml)に溶かした溶液に、水酸化ナトリウム(0.4mlのH₂O中に400mg)及び塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(100mg)を加え、この混合物を室温で3日間、激しく攪拌した。反応物を水(100ml)で希釈してジクロロメタン(100ml)で抽出し、有機画分を分離してMgSO₄で乾燥し、濾過して、乾燥するまで蒸発濃縮し、ジクロロメタンで溶出するシリカゲル(20g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が黄色のガム様固体として得られた。

δ (CDC1₃): 8.18 (1H, s), 7.76 (2H, s), 3.10 (1H, dd), 2.42 (1H, dd), 2.10 (1H, dd). MS (サーモスプレー): M/Z [M+H] 478.3; C₁₂H₆Br₂Cl₂F₃N₃+Hの理論値477.8。

【0083】実施例7

4-(3-プロモイソオキサゾール-5-イル)-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3-トリアゾール

製法14の表題化合物(1.06g)を酢酸エチル(25ml)及び水(2.5ml)に溶かした溶液を素早く攪拌し、ここに炭酸水素カリウム(0.658g)及びジプロモホルムアルドキシム(0.703g)を個々に加えた。反応物を室温で一晩攪拌させた。さらにジプロモホルムアルドキシム(0.703g)を加え、反応物をさらに5時間攪拌した。ロータリーエバポレーターで溶媒を真空下留去し、その反応混合物をジクロロメタン(60ml)に溶かして水(2×50ml)で洗浄した。有機層を分離して乾燥し(MgSO₄)、濾過して乾燥するまで蒸発濃縮し、ヘキサン:酢酸エチル(9

5:5)で溶出するシリカ(100g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

δ (CDC1₃): 8.20 (1H, s), 7.85 (2H, s), 6.97 (1H, s)。

【0084】実施例8

3-(3-プロモイソオキサゾール-5-イル)-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)インドール

10 製法15の表題化合物(1.0g)を酢酸エチル(25ml)及び水(2.5ml)に溶かした溶液を素早く攪拌し、ここへ炭酸水素カリウム(0.54g)及びジプロモホルムアルドキシム(1.4g)を個々に加えた。反応物を室温で一晩攪拌させた。ロータリーエバポレーターで溶媒を真空下留去し、その反応混合物をジクロロメタン(50ml)に溶かして水(2×50ml)で洗浄した。有機層を分離して乾燥し(Na₂SO₄)、濾過して乾燥するまで蒸発濃縮し、ヘキサン、次にジクロロメタンで溶出するシリカゲル(50g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色固体(284mg)として得られた。

δ (CDC1₃): 8.0 (1H, d), 7.8 (2H, s), 7.7 (1H, s), 7.3-7.5 (2H, m), 7.0 (1H, d), 6.6 (1H, s)。

【0085】製法

製法1

1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヨード-1,2,3-トリアゾール

1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリメチルシリル-1,2,3-トリアゾール(EP-400842-A1; 1.00g)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶かした溶液に、窒素雰囲気下-78℃で、トリフルオロ酢酸銀(623mg)及びヨウ素(716mg)を加えた。反応物を1時間かけて放置して室温まで昇温させ、さらに16時間攪拌させた。反応物を濾過して濾液を水(100ml)で希釈し、エーテル(100ml)で抽出して有機画分を分離し、MgSO₄で乾燥させて濾過し、乾燥するまで蒸発濃縮した。この残渣を、ジクロロメタン:ヘキサン(2:1)で溶出するカラムクロマトグラフィー(シリカ、100g)で精製すると、表題化合物が淡黄色の結晶性物質(m.p. 194-195℃)として得られた。

【0086】製法2

1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-エテニル-1,2,3-トリアゾール

製法1の表題化合物(500mg)をジメチルホルムアミド(50ml)に溶かした溶液に、トリブチルビニル錫(715μl)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(50mg)を加えた。反応物

を窒素下、100℃で1時間加熱し、水(100ml)で希釈してエーテル(100ml)で抽出し、有機画分を分離してMgSO₄で乾燥させ、濾過して乾燥するまで蒸発濃縮した。残渣をジクロロメタン:ヘキサン

(3:1)で溶出するカラムクロマトグラフィー(シリカ、50g)で精製すると、表題化合物が白色の結晶性物質(m. p. 109-111℃)として得られた。

【0087】製法3

2-アミノ-4-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ヨードピロール

2-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-シアノピロール(EP-372982A2)をアセトニトリル(20ml)に溶かした溶液に、N-ヨード琥珀酸イミド(703mg)を加えた。反応物を室温で30分間攪拌し、水(100ml)で希釈してエーテル(100ml)で抽出した。有機画分を分離してMgSO₄で乾燥させ、濾過して、乾燥するまで蒸発濃縮し、その残渣をジクロロメタン:ヘキサン(7:3)で溶出するカラムクロマトグラフィー(シリカ、20g)で精製すると、表題化合物が黄色の結晶性物質(m. p. 130-132℃)として得られた。

【0088】製法4

4-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ヨードピロール

製法3の表題化合物をテトラヒドロフラン(120ml)に溶かした溶液に、亜硝酸t-ブチル(4ml)を加えた。反応物を1時間加熱還流し、次に乾燥するまで蒸発濃縮し、残渣をジクロロメタン:ヘキサン(7:3)で溶出するシリカゲル(500g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が淡黄色の結晶性物質(m. p. 118-120℃)として得られた。

【0089】製法5

3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-エチニルピロール

製法4の表題化合物(2.50g)をジメチルホルムアミド(100ml)に溶かした溶液に、トリブチルヒンメル(5ml)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(300mg)を加えた。反応物を窒素下、100℃で1時間加熱し、この混合物を乾燥するまで蒸発濃縮した。残渣をジクロロメタン:ヘキサン(7:3)で溶出するシリカゲル(500g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色の結晶性固体(m. p. 55-60℃)として得られた。

【0090】製法6

1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ホルミルインドール

3,5-ジクロロ-4-フルオロベンゾトリフルオリド(1.0g)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶かした溶液に、3-ホルミルインドール(623mg)

及び炭酸カリウム(593mg)を加え、混合物を90℃で1.5時間加熱した。反応物を室温まで冷まして水(200ml)で希釈し、エーテル(200ml)で抽出した。有機画分を分離して乾燥するまで蒸発濃縮すると、表題化合物が淡黄色の結晶性物質(m. p. 167-169℃)として得られた。

【0091】製法7

1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-エチニルインドール

臭化メチルトリフェニルホスホニウム(714mg)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶かした溶液に、窒素下0℃で、n-ブチルリチウム(0.8ml、2.5Mヘキサン溶液)を加えた。10分後、製法6の表題化合物(700mg)を加えた。反応物をさらに1時間攪拌し、これを氷で冷やした10%塩化アンモニウム水溶液(50ml)に空けて、エーテル(100ml)で抽出し、食塩水(50ml)で洗浄してMgSO₄で乾燥させ、濾過して蒸発濃縮してオイルを得た。この残渣を、ジクロロメタン:ヘキサン(7:3)で溶出するシリカゲル(10g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が淡黄色の結晶性物質(m. p. 85-87℃)として得られた。

【0092】製法8

1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-6-フルオロインドール

3,5-ジクロロ-4-フルオロベンゾトリフルオリド(34.5g)をジメチルホルムアミド(250ml)に溶かした溶液に、6-フルオロインドール(34.5g)及び炭酸カリウム(20.4g)を加えた。この混合物を90℃で6時間加熱し、さらに室温で16時間攪拌させた。反応物を水(1000ml)で希釈し、ヘキサン(1000ml)で抽出した。有機画分を分離し、乾燥するまで蒸発濃縮すると、表題化合物が無色の液体として得られた。

δ(CDC1₃): 7.80(2H, s), 7.62(1H, dd), 7.20(1H, d), 6.96(1H, dt), 6.76(1H, d), 6.62(1H, dd)。

【0093】製法9

3-ブロモ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-6-フルオロインドール

製法8の表題化合物(37.8g)をN,N-ジメチルホルムアミド(200ml)に溶かした溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(200ml)中の臭素(6.8ml)を10分間かけて滴下して加え、反応物を室温で1時間攪拌した。この反応物を、アンモニア(10ml)及びメタ重亜硫酸ナトリウム(2.0g)を水(1000ml)に溶かした溶液で希釈してヘキサン(2×500ml)で抽出し、MgSO₄で乾燥させて濾過し、蒸発濃縮すると、表題化合物が無色のオイルとして

得られた。

δ (CDCl₃) : 7.80 (2H, s), 7.60 (1H, dd), 7.22 (1H, s), 7.08 (1H, dt), 6.64 (1H, dd)。

【0094】製法10

1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-エチニル-6-フルオロインドール

製法9の表題化合物(44.3g)をジメチルホルムアミド(400ml)に溶かした溶液に、トリブチルビニル錫(35ml)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.7g)を加えた。反応物を窒素雰囲気下、70℃で2時間加熱し、さらに室温で4日間、攪拌させた後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.5g)を加え、この反応物を70℃で2時間加熱した。反応混合物を乾燥するまで蒸発濃縮し、この残渣を、ヘキサンで溶出するシリカゲル(1kg)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が無色のオイルとして得られた。

δ (CDCl₃) : 7.74 (1H, dd), 7.80 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.02 (1H, dt), 6.80 (1H, dd), 6.60 (1H, dd), 5.80 (1H, d), 5.30 (1H, d)。

【0095】製法11

3-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,4-トリアゾール :

5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,4-トリアゾール (60:40の混合物)

3,5-ジクロロ-4-フルオロベンゾトリフルオリド(1.0g)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶かした溶液に、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール(360mg)及び炭酸カリウム(296mg)を加え、この混合物を100℃で2時間加熱した。反応物を室温まで冷まし、水(100ml)で希釈してエーテル(100ml)で抽出した。有機抽出物を乾燥するまで蒸発濃縮すると、表題化合物が淡黄色の結晶として得られた。

【0096】製法12

1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ヨード-1,2,4-トリアゾール

製法11の表題化合物(600mg)をジヨードメタン(4ml)に溶かした溶液に、亜硝酸t-ブチル(2ml)を加えて、反応物を室温で1時間攪拌し、次に、水(100ml)で希釈してエーテル(100ml)で抽出し、これをMgSO₄で乾燥させて濾過し、蒸発濃縮してオイルを得た。残渣をジクロロメタン:ヘキサン(10:1)で溶出するカラムクロマトグラフィー(シリカ、100g)で精製すると、表題化合物のみが黄色の結晶(m.p. 130-132℃)として得られた。

【0097】製法13

1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-エチニル-1,2,4-トリアゾール

製法12の表題化合物(204mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶かした溶液に、トリブチルビニル錫(291 μ l)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5mg)を加えた。反応物を窒素下、90℃で5時間加熱し、乾燥するまで蒸発濃縮して、その残渣をジクロロメタンで溶出するシリカゲル(10g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色の結晶(m.p. 97-99℃)として得られた。

【0098】製法14

1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-エチニル-1,2,3-トリアゾール

製法1の表題化合物(25.02g)、トリメチルシリルアセチレン(260ml)及びジイソプロピルアミン(230ml)をテトラヒドロフラン(700ml)に溶かした溶液に、ヨウ化銅(I)(0.465g)及びPdCl₂(PPh₃)₂(0.865g)を加えた。反応混合物を5時間加熱還流し、乾燥するまで蒸発濃縮して、ジクロロメタンで溶出するシリカゲル(350g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、茶色のオイルが得られた。得た物質をテトラヒドロフラン(500ml)に溶かして、-78℃まで冷やし、フッ化テトラブチルアンモニウム(90.7ml)を滴下して加えた。加え終わった後、反応物を室温まで昇温させ、この混合物を水(250ml)で希釈して、塩化メチレン(400ml)で抽出し、これを乾燥させて(MgSO₄)濾過し、乾燥するまで蒸発濃縮して、これをジクロロメタン:ヘキサン(90:10)で溶出するシリカゲル(400g)カラムクロマトグラフィーで精製した。この物質をヘキサン中で再結晶させると、表題化合物が淡い茶色の固体として得られた。

δ (CDCl₃) : 7.93 (1H, s), 7.82 (2H, s), 3.38 (1H, s)。

【0099】製法15

1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-エチニルインドール

3,5-ジクロロ-4-フルオロベンゾトリフルオリド(4.79g)をジメチルホルムアミド(25ml)に溶かした溶液に、3-エチニルインドール(2.9g)及び炭酸カリウム(2.84g)を加え、この混合物を、窒素雰囲気下、90℃で3時間加熱し、さらに室温で一晩攪拌させた。この反応物を水(100ml)で希釈し、ヘキサン(2×100ml)で抽出した。有機画分を分離して一つに合わせ、乾燥するまで蒸発濃縮して、ヘキサン:酢酸エチル(97:3)で溶出するシリカゲル(300g)カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色固体(1.3g, m.p. 12

0-122℃)として得られた。

* 3 (3H, s)。

δ (CDC1₃) : 6.9-7.8 (7H, m), 3. *

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/41	6 0 2	A 6 1 K 31/41	6 0 2
C 0 7 D 209/10		C 0 7 D 209/10	
249/06	5 0 2	249/06	5 0 2
249/08	5 1 2	249/08	5 1 2
413/04		413/04	

(72)発明者 ネイサン・アンソニー・ローガン・チャブ
イギリス国ケント シーティー13・9エヌ
ジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・
ロード, セントラル・リサーチ, ファイザ
ー・リミテッド